

⑤

Int. Cl. 2:

**A 61 K 31/705**

⑱ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/52

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**



*ad 5.12.77*

**DT 26 27 533 A 1**

⑪

# Offenlegungsschrift

**26 27 533**

⑫

Aktenzeichen:

P 26 27 533.2

⑬

Anmeldetag:

19. 6. 76

⑭

Offenlegungstag:

29. 12. 77

⑳

Unionspriorität:

③② ③③ ③① —

⑤④

Bezeichnung:

Verfahren zur Erhöhung der Löslichkeit und  
Auflösungsgeschwindigkeit von Digoxin

⑦①

Anmelder:

Eckert, Theodor, Prof. Dr.; Ollenschläger, Günter; 4400 Münster

⑦②

Erfinder:

gleich Anmelder

**DT 26 27 533 A 1**

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Erhöhung der Löslichkeit und Auflösungsgeschwindigkeit von Digoxin mit dem Ziel einer verbesserten Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt dadurch gekennzeichnet, daß Feste Dispersionen hergestellt werden aus Digoxin einerseits und leicht wasserlöslichen Hydroxyalkyl-Derivaten des 1,3-Dimethylxanthin (Theophyllin) und 3,7-Dimethylxanthin (Theobromin).
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Hydroxyalkylxanthin-Derivat Hydroxyäthyltheophyllin, Dihydroxypropyltheophyllin, Hydroxypropyltheophyllin, Hydroxyäthyltheobromin, Dihydroxypropyltheobromin, Hydroxypropyltheobromin oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der angeführten Substanzen zur Anwendung kommt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Feste Dispersion durch Schmelzen der Komponenten hergestellt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Feste Dispersion durch Lösen der Komponenten in wäßrigem Medium und anschließender Gefrier-trocknung hergestellt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Feste Dispersion durch Lösen der Komponenten in wäßrigem Medium und anschließender Sprühtrocknung hergestellt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Feste Dispersion durch Lösen der Komponenten in organischen Lösungsmitteln und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels hergestellt wird.

Prof. Dr. Theodor Eckert - 3 -

2627533  
44 Münster (Westf.)  
Birkenweg 45  
Tel. 31868

Prof. Dr. Theodor Eckert und  
Apotheker Günter Ollenschläger,  
4400 Münster

Verfahren zur Erhöhung der Löslichkeit  
und Auflösungsgeschwindigkeit von Digoxin

---

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Erhöhung der Löslichkeit und Auflösungsgeschwindigkeit des schwerlöslichen Herzglykosids Digoxin, mit dem Ziel, eine bessere Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt zu erreichen.

Die Resorption von Digoxin aus festen Arzneiformen ist aufgrund der Schwerlöslichkeit des Glykosids im Magen-Darm-Saft häufig unzulänglich. Die Erfindung will die Resorptionsfähigkeit von Digoxin durch Erhöhung der Löslichkeit und Auflösungsgeschwindigkeit verbessern.

Die Erfindung besteht darin, daß das Digoxin in eine feste Dispersion mit leicht wasserlöslichen Hydroxyalkylxanthinen überführt wird.

- 1 -

709852/0277

ORIGINAL INGEFERT

Diese Festen Dispersionen werden in der Weise hergestellt, daß das Digoxin in flüssigen Schmelzen von Hydroxyalkylxanthinen gelöst wird, sodaß das Glykosid nach Erstarren der Schmelzen im Dispersionsmittel molekular gelöst vorliegt.

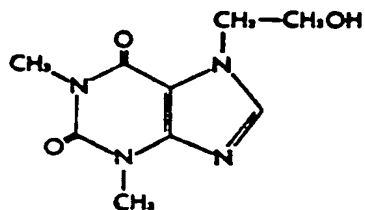
Zur herstellung der Festen Dispersionen kann man auch in der Weise vorgehen, daß das Digoxin in konzentrierten wäßrigen Lösungen der Hydroxyalkylxanthine gelöst und anschließend einer Gefriertrocknung oder Sprühtrocknung unterworfen wird.

Eine weitere Herstellungsmöglichkeit besteht darin, organische Lösungsmittel für das Digoxin und die hydroxyalkylxanthine zu verwenden, in denen diese gemeinsam gelöst werden. Nach erfolgter Lösung wird das Lösungsmittel abgezogen und dadurch die Feste Dispersion ausgefällt.

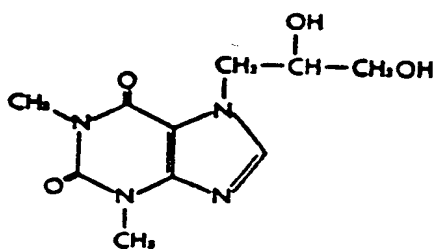
Die auf diese Weise erhaltenen Festen Dispersionen des Digoxin in den Hydroxyalkylxanthinen zeigen beim Einbringen in ein wäßriges Medium eine erhöhte Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit des Digoxins im Verhältnis zu reinem Digoxin oder zu einer reinen Mischung des Digoxins mit Hydroxyalkylxanthinen.

Spezielle Beispiele von Hydroxyalkylxanthinen, die für die Ausführung des Verfahrens in Frage kommen, sind folgende Verbindungen:

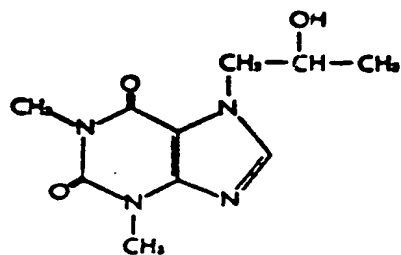
1. Derivate des 1,3-Dimethylxanthin (Theophyllin)



7-(β-Hydroxyäthyl)-theophyllin

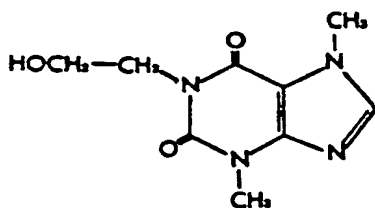


7-(Dihydroxypropyl)-theophyllin

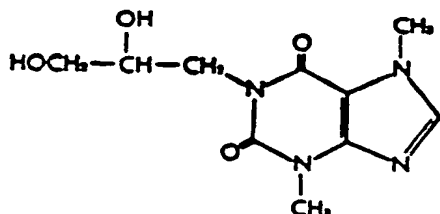


7-(β-Hydroxypropyl)-theophyllin

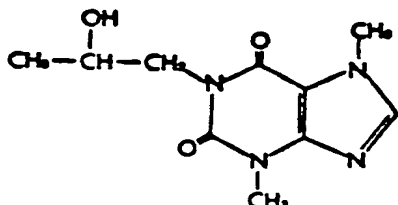
2. Derivate des 3,7-Dimethylxanthin (Theobromin)



1-(β-Hydroxyäthyl)-theobromin



1-(Dihydroxypropyl)-theobromin



1-(β-Hydroxypropyl)-theobromin

Die angegebenen Hydroxyalkylxanthine können sowohl allein als auch miteinander gemischt als Träger für die beschriebenen Festen Dispersionen zur Anwendung kommen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

10 g Hydroxyäthyltheophyllin (Schmp. 161 - 164°C) werden geschmolzen. In die klare Schmelze werden 100 mg Digoxin (Schmp. 240-250°C) eingegeben. Nach klarer Lösung des Glykosids im geschmolzenen Träger wird die Dispersion bis zum Erstarren langsam abgekühlt. Während des gesamten Herstellungsvorgangs sorgt kontinuierliches Rühren für eine homogene Verteilung des Glykosids im Träger.

Die erstarrte Feste Dispersion , ein kompakter weißer Körper, wird zu feinem Pulver zerkleinert.

Beispiel 2

10 g Dihydroxypropyltheophyllin (Schmp. 160-163°C) und 100 mg Digoxin werden wie unter Beispiel 1 beschrieben behandelt.

Beispiel 3

10 g Hydroxypropyltheophyllin (Schmp. 133-136°C) und 100 mg Digoxin werden wie unter Beispiel 1 beschrieben behandelt.

Beispiel 4

10 g Hydroxypropyltheobromin (Schmp. 141-144°C) und 100 mg Digoxin werden wie unter Beispiel 1 beschrieben behandelt.